

BEST AVAILABLE COPY

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
⑫ 公開特許公報 (A) 昭63-88123

⑬ Int.Cl.
A 61 K 31/20 7/16
// C 07 C 53/126 57/03
(A 61 K 31/20 31:045)

識別記号 ACK

厅内整理番号 7330-4C
6971-4C

⑭ 公開 昭和63年(988)4月19日
7330-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全 5 頁)

⑮ 発明の名称 新規鰐歯用剤

⑯ 特 願 昭61-235359

⑰ 出 願 昭61(1986)10月2日

特許法第30条第1項適用 昭和61年3月10日 社団法人日本薬学会発行の「日本薬学会第106年会講演要旨集」に発表

⑱ 発明者 難波 恒雄 富山県富山市五福末広町2556番地の4 富山県職員住宅1の104

⑲ 発明者 服部 征雄 富山県射水郡小杉町南太閤山2番地の1 富山医科大学職員宿舎4の401

⑳ 発明者 津田 喜典 石川県金沢市平和町2丁目28番60号

㉑ 発明者 宮地 久美 富山県富山市五福九区433-48 コーポ水島18号

㉒ 出願人 魏居薬品工業株式会社 富山県東砺波郡福野町野尻457番地の1

明細書

1. 発明の名称

新規鰐歯用剤

2. 特許請求の範囲

飽和脂肪酸（直鎖および分岐脂肪酸を含）、不飽和脂肪酸および不飽和アルコールの1種または2種以上を有効成分とする鰐歯用剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は鰐歯用剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、トリデカン酸、テトラデカン酸、ベンタデカン酸などの飽和脂肪酸、あるいは12-メチルベンタデカン酸、13-メチルテトラデカン酸、14-メチルベンタデカン酸、10-メチルドデカン酸、11-メチルトリデカン酸、12-メチルテトラデカン酸、13-メチルベンタデカン酸、14-メチルヘキサデカン酸などの分岐脂肪酸、あるいは9-シス-テトラデセン酸、10-シス-ペンタデセン酸、9-シス-ヘキサデセン酸、10-シス-ヘプタデセン酸、6-シス-オクタデセン酸、9-シス-オクタデセン酸、11-シス-オクタデセン酸、9-シス、12-シス-オクタデカジエン酸などの不飽和脂肪酸、あるいは11-シスードセノール、12-シスーストリデセノール、9-シス-テトラデセノール、10-シス-ペンタデセノール、9-シス-ヘキサデセノール、10-シス-ヘプタデセノール、9-シス、12-シス-オクタデカジエノール、G-シス、9-シス、12-シス-オクタデカトリエノール、9-シス、12-シス、15-シス-オクタデカトリエノール、9-トランステトラデセノール、9-トランステラデセノール、9-トランステヘキサデセノールなどの不飽和アルコールの1種または2種以上を有効成分とする鰐歯用剤に関するものである。

特開昭63-88123 (2)

歯並とは一般に虫歯と呼ばれているものであり、歯が吸収性かつ進行性に破壊される疾患でその罹患率は極めて高く、現代における公衆衛生上の重要な問題となっている。

最近の研究成果によれば、歯並の原因は、口腔内細菌群、歯中、ストレプトコッカス・ミュータンス (*Streptococcus mutans*) が、食物中の蔗糖を基質としてグルコシルトランスフェラーゼの作用により、不溶性かつ粘着性のグルカン (D-グルコースから成る直鎖糖) を合成し、歯の平滑面に付着し、そこで増殖し細菌の歯である歯石を形成することにあるとされている。この歯石中の細菌は歯表面により歯を産生し、歯の組織の脱灰が進行し歯並となると考えられている。

歯並の本質と生因がこのように感染症であるため、その予防及び進行防止のためにはその原因となる口腔内細菌群の殺滅が必要とされる。

従来、歯並防止のため、口腔内細菌を駆逐検査しようとする研究が多く行なわれており、例えば、ペニシリン等の抗生物質、クロルヘキシジン等の

し、これらの化合物が歯並用剤として充分利用できることを見出した。

本発明に係わる歯並用剤は、蝶番膏、糊膏、水溶膏等の粘液膏、トローチ、含嗽剤、塗布剤、チューリングム等として使用するもので、有効成分として上記飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不饱和脂肪酸、不饱和アルコールを1種または2種以上を配合してなる。

以下、試験例、配合例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

試験例

検体：飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不饱和脂肪酸、不饱和アルコールは、フナコシ薬品株式会社（〒101 東京都千代田区神田駿河台2-3）より購入した。純度は全て99%以上のものを用いた。

歯並病原菌：大阪大学医学部小谷尚三教 授から見分けられた *Streptococcus mutans* MT-5091 を用いた。

最小培養阻止濃度（MIC）の決定：2倍希釈系列で検体を含むBH-I 植体培地を調製し、これ

殺菌剤を用いた研究成果がある。

しかし、抗生物質の使用は、口腔内、腸内細菌群を著しく擾乱し、また繰り返し口腔内に投与することが必要なため、種々の耐性菌を出現させる結果となり抗生物質本来の利川時の妨げになる。

クロルヘキシジンは、含嗽剤として一部市販されているが、長期使用時、口腔内細菌の増殖と真菌類の増殖や舌苔の変色、炎症などの副作用があることが知られている。そこで、安全性が高く、歯並原因菌を駆逐する薬剤の発見が望まれていた。

本発明者は、さきに特開昭57-85319号公報「歯並用剤」等により、和漢薬による歯並の予防及び進行防止剤の発明を開示したが、以後更に現実研究を重ねた結果、本発明を完成した。

従来、一部の脂肪酸がグラム陽性菌に対して増殖抑制作用が報告されているが、歯並原因菌に対しては試みられていないかった。本発明者は、飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不饱和脂肪酸、不饱和アルコールの一連の化合物を用いてストレプトコッカス・ミュータンス菌の最小阻止濃度を研究

に前培養した *S. mutans* 菌を約10⁶個/ml になるよう加え37℃で48時間培養した。培養後、肉眼的に菌の生育の有無を判定し、MICを決定した。

結果の判定

飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不饱和脂肪酸、不饱和アルコールの *S. mutans* 菌に対する最小阻止濃度（MIC）を調べた結果、それぞれの脂肪酸のMICは例別の反応に非常に強く左右されることが判明した。

i) 饱和脂肪酸では、C₁₂～C₁₈（トリデカン酸、オクタデカン酸、ペンタデカン酸）に強い抗菌作用があり、これより炭素数が増減すると作用は著しく減少した。

ii) 分岐脂肪酸では、イソ系列では13-メチルテトラデカン酸、14-メチルペンタデカン酸に、アンテイソ系列では12-メチルテトラデカン酸、13-メチルペンタデカン酸、14-メチルヘキサデカン酸に強い抗菌作用が認められ、これより炭素数が増減すると作用は著しく減少した。

iii) 不饱和脂肪酸では、モノエン酸の10-シ

BEST AVAILABLE COPY

特開昭63-88123(3)

スーアヘプタデセン酸、6-シス-オクタデセン酸、11-シス-オクタデセン酸に強い抗菌作用が認められた。C₁₁-シス-ジエン酸、C₁₁-シス-トリエン酸も認めた抗菌作用が認められた。

レ) 不飽和アルコールでは、C₁₁、～C₁₄に強い抗菌作用が認められ10-シス-ペントデセノールが、最も強い抗菌作用を示した。またC₁₁、-シス-ジエノール、C₁₁、-シス-トエノールも強い抗菌作用を示した。

脂肪酸、脂肪アルコールは、一般に遺伝型あるいはグリセライド、ワックス等として広く自然界に分布しており、多くの食品中に含まれ取扱されている。従ってこれらは、最も安全性物質であり、その歯科用剤としての利用は期待がもてる。

人工甘味料	0.1
液体	3.0
水	残り
100	

配合例3 含嗽用経用

通常の方法により、以下に示す処方により含嗽用経用剤を得る。なお、数値は重量部を示す。

酢ニリン酸ナトリウム	15
炭酸水素ナトリウム	55
ポリエチレングリコール	3.0
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.5
香料	4.0
クロルヘキシジン	0.05
クエン酸	15
エタノール	6.0
液体	1.0
100	

配合例4 うがい剤

次の処方に従ってうがい剤を製する。

グリセリン	8.5
色調増添(青色3号)、0.4%	0.01
はっか油	0.15

医薬品

配合例1 檜皮粉

通常の方法により、以下に示す処方により桜皮粉を得る。なお、数値は重量部を示す。

酢ニリン酸カルシウム2水和物	45
カルボキシメチルセルロース	1.0
グリセリン	20
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
香料	1.0
人工甘味料	0.1
フッ化ナトリウム	0.1
液体	0.2
水	残り
	100

配合例2 トローチ

通常の方法により、以下に示す処方によってトローチを得る。なお、数値は重量部を示す。

アラビアガム	6.0
フラクトース	20
グルコース	20
マルトース	30
香料	0.1

エタノール	10
液体	3
水	77.84
100	

配合例5 チュアブル錠

下記処方に従ってチュアブル錠を製する。

マンニトール	89
マクロゴール6000	3.5
メチルセルロース	0.7
乾燥無水ケイ酸	1.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
タルク	0.3
液体	5
	100

配合例6 チューインガム

下記処方に従ってチューインガムを製する。

ガムベース	65.5
マンニトール	28.5
グリセリン	0.5
香料	1.0
液体	5.0
	100

BEST AVAILABLE COPY

特開昭63-88123(4)

配合例7 口腔用ペースト

下記处方に従って口腔用ペーストを型する。

マクロゴール4000	48
マクロゴール400	48
カルボポール934(商品名)	0.5
香料	0.5
検体	5
	100

配合例8 口腔用ペースト

下記に従って口腔用ペーストを調する。

白色ワセリン	87
活動バラフィン	7.5
香料	0.5
検体	5
	100

表1 軽微感染のストレプトコッカスミュータンスに対する抗菌作用

試験物	二重結合数	饱和脂肪酸	MIC (mg/ml)
C _{8:0}	オクタン酸	>200	
C _{9:0}	ノナン酸	>100	
C _{10:0}	デカン酸	>100	
C _{12:0}	ドデカン酸	100	
C _{13:0}	トリデカン酸	12.5	
C _{14:0}	テトラデカン酸	2.5	
C _{15:0}	ペンタデカン酸	2.5	
C _{16:0}	ヘキサデカン酸	>100	

表2 がた細胞のストレプトコッカスミュータンスに対する抗菌作用

イソ油脂種	MIC (mg/ml)	アントラキン酸	MIC (mg/ml)
10-メチルカシナデカン酸	100	9-メチルカシナデカン酸	100
11-メチルデカシナ酸	100	10-メチルデカシナ酸	2.5
12-メチルトリデカシナ酸	12.5	11-メチルトリデカシナ酸	12.5
13-メチルトライデカシナ酸	3.13	12-メチルトライデカシナ酸	3.13
14-メチルベニシナデカシナ酸	6.25	13-メチルベニシナデカシナ酸	1.68
15-メチルヘキサデカシナ酸	50	14-メチルヘキサデカシナ酸	3.13
16-メチルヘptaデカシナ酸	200	15-メチルヘptaデカシナ酸	200
17-メチルオクタデカシナ酸	200	16-メチルオクタデカシナ酸	200
18-メチルノナデカシナ酸	200		

表3 がた細胞のストレプトコッカスミュータンスに対する抗菌作用

試験物	シス	MIC (mg/ml)	トランス	
C _{11:1}	11-シス-ヘキサデカン酸	100		
C _{12:1}	12-シス-ヘキサデカン酸	100		
C _{13:1}	9-シス-トリデカシナ酸	15.0	9-トランス-トリデカシナ酸	15.0
C _{14:1}	10-シス-トライデカシナ酸	10.0		
C _{15:1}	9-シス-ヘキサデカシナ酸	6.35	9-トランス-ヘキサデカシナ酸	6.35
C _{16:1}	10-シス-ヘptaデカシナ酸	3.13	10-トランス-ヘptaデカシナ酸	3.13
C _{17:1}	11-シス-ヘptaデカシナ酸	3.13	11-トランス-ヘptaデカシナ酸	3.13
C _{18:1}	6-シス-オクタデカシナ酸	100	6-トランス-オクタデカシナ酸	100
C _{19:1}	6-シス-ヘキサデカシナ酸	100	6-トランス-ヘキサデカシナ酸	100
C _{20:1}	6-シス-ヘptaデカシナ酸	100	6-トランス-ヘptaデカシナ酸	100
C _{21:1}	7-シス-ノナデカシナ酸	100	7-トランス-ノナデカシナ酸	100

BEST AVAILABLE COPY

時間昭63-88123(5)

図4 シス・オクタカルのストレプトコッカーキューチンに対する活性

構成	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	シス	トランス
C _{11,1}	10-シス-ウンダセノール	50.0
C _{12,1}	11-シス-ドテセノール	3.13
C _{13,1}	12-シス-トリテセノール	3.13
C _{14,1}	9-シス-テトラデセノール	6.25
C _{15,1}	10-シス-ペントセノール	0.78-1.56
C _{16,1}	9-シス-ヘキサセノール	1.56
C _{17,1}	10-シス-ヘptaセノール	12.5
C _{18,1}	6-シス-オクタセノール	100
C _{18,1}	9-シス-オクタセノール	100
C _{19,1}	11-シス-オクタセノール	100
C _{18,2}	9-シス,11-シス-オクタデカジエノール	12.5
C _{18,3}	6-シス,9-シス,12-シス-オクタデカトリエノール	0.78
C _{18,3}	6-シス,12-シス,13-シスオクタデカトリエノール	1.56